



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



① Número de publicación: **2 245 594**

② Número de solicitud: 200401285

⑤ Int. Cl.7: **C07D 205/12**
C07D 201/00

⑫

SOLICITUD DE PATENTE

A1

⑫ Fecha de presentación: **27.05.2004**

⑬ Fecha de publicación de la solicitud: **01.01.2006**

⑭ Fecha de publicación del folleto de la solicitud:
01.01.2006

⑰ Solicitante/s:
LABORATORIOS DEL DR. ESTEVE, S.A.
Avda. Mare de Déu de Montserrat, 221
08041 Barcelona, ES

⑱ Inventor/es: **Noheda Marín, Pedro;**
Bernabé Pajares, Manuel;
Maroto Quintana, Sergio y
Tabarés Cantero, Nuria

⑳ Agente: **Arias Sanz, Juan**

㉔ Título: **Hidroxilación, funcionalización y protección regioselectivas de espirolactamas.**

㉖ Resumen:

Hidroxilación, funcionalización y protección regioselectivas de espirolactamas.

La invención proporciona azetidionas espirocondensadas sumamente funcionalizadas que tienen un resto ciclohexano con el número deseado de grupos hidroxilo protegidos o sin proteger, que se introducen con alta estereo y regioselectividad, así como procedimientos para su obtención.

ES 2 245 594 A1

DESCRIPCIÓN

Hidroxilación, funcionalización y protección regioselectivas de espirolactamas.

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a nuevas lactamas hidroxiladas, protegidas y funcionalizadas regioselectivamente y a procedimientos para su síntesis.

10 **Antecedentes de la invención**

Las lactamas son compuestos de gran interés debido a sus actividades biológicas, por ejemplo, las β -lactamas bien conocidas tales como algunas penicilinas, cefalosporinas y fármacos carbapenémicos tienen actividad antibacteriana.

15 Las espirolactamas son una clase particular de lactamas que han demostrado propiedades biológicas interesantes. Se ha descrito que algunas azetidionas espirocondensadas tienen actividad antibacteriana, véase el documento US 4,680,388, o propiedades hipocolesterolémicas, véase por ejemplo el documento WO 94 17038. Además, si estos compuestos tienen la funcionalidad adecuada, son intermedios valiosos en diferentes familias de compuestos. El anillo espiroláctamico es el equivalente de un alfa-amino o hidroxí-aminoácido y abre muchas posibilidades en la síntesis
20 diastereo y/o enantioselectiva.

Miyazawa, E. *et al.* en *Heterocycles*, vol 59, 1:149-160 "Synthesis of spiro-fused nitrogen heterocyclic compounds via N-methoxy-N-acylnitrenium ions using phenyliodine (III) bis(trifluoroacetate) (III) in trifluoroethanol" describen un procedimiento para obtener espirolactamas funcionalizadas, incluyendo algunas espirodienonas.

25 Kukugawa, Y. *et al.* en *J. Org. Chem.* 2003, vol. 68, 6739-6744 "Intramolecular cyclization with nitrenium ions generated by treatment of N-acylaminothalimidas with hypervalent iodine compounds: formation of lactams and spirofused lactams" describen la formación de espirolactamas funcionalizadas que tienen funcionalidades dieno y dienona.

30 Los conduritoles, aminoconduritoles, aminoinositoles y sus derivados también tienen propiedades biológicas interesantes, algunos de ellos han demostrado ser antitumorales y antibióticos. Aunque existen algunos procedimientos sintéticos para estos compuestos (Véase Yong-Uk Kwon *et al.*, *J. Org. Chem.* 2002, vol. 67, 3327-3338 "Facile syntheses of all possible diastereomers of conduritol and various derivatives of inositol stereoisomers in high enantiopurity from *myo*-inositol"), existen todavía dificultades para obtener estos compuestos o sus análogos correspondientes.
35

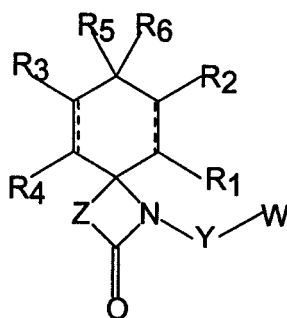
Tal como es evidente a partir de lo anterior, cualquier procedimiento eficaz para producir compuestos de espirolactama funcionalizada con un rendimiento elevado, con diversas funcionalidades, introducido de una manera controlada y regioselectiva, sería una contribución bien recibida en la técnica y abriría la puerta a una variedad de compuestos biológicamente activos.
40

Sumario de la invención

Partiendo de los compuestos descritos en nuestra solicitud ES200401123, se encontró un conjunto básico de procedimientos que permiten la obtención controlada de azetidionas espirocondensadas, sumamente funcionarizadas y muy estables que son útiles como compuestos intermedios en la preparación de una variedad de estructuras químicas que incluyen, si fuese necesario, por medio de procedimientos químico, loco, regio, diastereo y/o enantioselectivos.

En un aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula I:

fórmula I



en la que R_1 , R_2 , R_3 , R_4 se seleccionan independientemente de H, OH o OPr;

ES 2 245 594 A1

R_5 y R_6 juntos son =O o R_5 se selecciona de H, OH, OPr y R_6 se selecciona de hidrógeno, ciano, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, alquino sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, con la condición de que al menos uno de R_1 , R_2 , R_3 , R_4 o R_5 es OH o OPr;

Pr es un grupo protector de hidroxilo que puede ser igual o diferente en cada uno de R_1 , R_2 , R_3 , R_4 o R_5 ;

la línea de puntos representa un enlace sencillo o doble, con la condición de que cuando tanto R_1 como R_2 o R_3 y R_4 son H, entonces existe un doble enlace entre los dos C a los que se unen los H;

Z es $-(CRaRb)_n-$ en la que n es un número seleccionado de 1, 2, 3 y Ra y Rb se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, alcoxilo sustituido o no sustituido, ariloxilo sustituido o no sustituido, amino sustituido o no sustituido o halógeno;

Y se selecciona de $-O-$, $-S-$, $-N(RaRb)-$ o $-C(O)-$, en la que Ra y Rb son tal como se definieron anteriormente y no forman un anillo cíclico;

W es un grupo seleccionado de arilalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilalquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido;

o una sal, complejo o solvato del mismo.

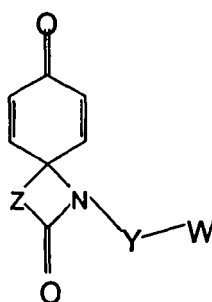
En una realización, se prefiere que n sea 1. En este caso, Z es preferiblemente $-\text{CH}_2-$. En otra realización, W es arilalquilo, preferiblemente bencilo. En una realización adicional, Y es preferiblemente $-O-$.

La invención también preve un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula I, que comprende en cualquier orden una o más de una etapa seleccionadas del grupo que consiste en:

- hidroxilación o dihidroxilación
- protección de hidroxilo o carbonilo
- ataque nucleófilo en el grupo carbonilo
- inversión de hidroxilo

aplicado a un compuesto de fórmula IV:

fórmula IV



en la que Z, Y y W son tal como se definieron anteriormente.

Descripción detallada de la invención

La invención preve compuestos de fórmula I tal como se definieron anteriormente. En los compuestos de fórmula I, el grupo Z da lugar a un anillo de 4, 5 ó 6 miembros. La sustitución en la posición Z crea un centro estereogénico que podría inducir la funcionalización selectiva en un resto de benzodienona. En una realización preferida, Z es $-(\text{CH}_2)_n-$. Aunque los anillos de 5 ó 6 también están comprendidos dentro del alcance de la invención, en una realización se prefiere el anillo de β -lactama ($n = 1$) debido a los usos adicionales que pueden darse a tales compuestos.

El grupo Y en los compuestos de fórmula I desempeña un papel en la estabilidad y la conformación. En una realización, Y es preferiblemente $-O-$, aunque no se excluyen otros átomos siempre que el producto final sea estable.

ES 2 245 594 A1

Como ya se ha mencionado, el grupo W es importante para la estabilización del compuesto de fórmula I. Preferiblemente, comprende enlaces insaturados o grupos aromáticos para aumentar la interacción π . Se prefieren los grupos aralquilo y los grupos alqueno puesto que proporcionan la mejor estabilidad. En una realización particular, W es -CRaRb-Q o -SiRaRb-Q puesto que la estabilidad de la conformación se mejora adicionalmente por la presencia de un grupo de unión -CRaRb- o -SiRaRb- entre Y y el sustituyente Q que tiene interacciones π (π) con el resto de benzodienona. El grupo de unión es preferiblemente -CHRa-. En este caso, se introduce un centro estereogénico que permite la selectividad o la especificidad de cualquier reacción adicional, diferenciando los dos dobles enlaces de la benzodienona. Esto abrirá ventajosamente la ruta para la síntesis diastereo y/o enantioselectiva, además de la selección de una cara que se explica más adelante. Dependiendo del tamaño de Ra, también pueden modularse las interacciones π (π).

En una realización, W es un grupo aralquilo. Entre los grupos arilo, se prefieren el fenilo y el naftilo sustituidos o no sustituidos. También se contemplan como posibles los grupos heterociclalquilo. El fenilo es el sustituyente más sencillo y proporciona buenos resultados.

En la definición anterior de los compuestos de fórmula (I) y en la descripción, los siguientes términos tienen el significado indicado:

“Alquilo” se refiere a un radical de cadena hidrocarbonada, lineal o ramificada, que consiste en átomos de carbono e hidrógeno, que no contiene saturación, que tiene de uno a ocho átomos de carbono, y que está unida al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, t-butilo, n-pentilo, etc. Los radicales alquilo pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un halógeno hidroxilo, alcoxilo, carboxilo, ciano, carbonilo, acilo, alcoxicarbonilo, amino, nitro, mercapto y alquilio.

“Alcoxilo” se refiere a un radical de la fórmula -ORa en la que Ra es un radical alquilo, tal como se definió anteriormente, por ejemplo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, etc. “Ariloxilo” se refiere a un radical de fórmula -ORb en la que Rb es un radical arilo tal como se define más adelante.

“Amino” se refiere a un radical de la fórmula-NH₂, -NHRa, -NRaRb.

“Arilo” se refiere a un radical fenilo, naftilo o antracilo. El radical arilo puede estar opcionalmente sustituido por uno o más de sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, mercapto, halógeno alquilo, fenilo, alcoxilo, haloalquilo, nitro, ciano, dialquilamino, aminoalquilo, acilo y alcoxicarbonilo, tal como se define en el presente documento.

“Aralquilo” se refiere a un grupo arilo unido a un grupo alquilo, tal como bencilo y fenetilo.

“Cicloalquilo” se refiere a un anillo carbocíclico saturado que tiene desde 3 hasta 8 átomos de carbono.

“Heterociclo” se refiere a un radical de heterociclilo. El heterociclo se refiere a un anillo estable de 3 a 15 miembros que consiste en átomos de carbono y desde uno hasta cinco heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, preferiblemente un anillo de 4 a 8 miembros con uno o más heteroátomos, más preferiblemente un anillo de 5 ó 6 miembros con uno o más heteroátomos. Para los propósitos de esta invención, el heterociclo puede ser un sistema de anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico, que puede incluir sistemas de anillo condensado; y los átomos de nitrógeno, carbono o azufre en el radical de heterociclilo pueden estar opcionalmente oxidados; el átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado; y el radical de heterociclilo puede estar parcial o completamente saturado o ser aromático. Ejemplos de tales heterociclos incluyen, pero no se limitan a, azepinas, benzimidazol, benzotiazol, furano, isotiazol, imidazol, indol, piperidina, piperazina, purina, quinolina, tiadiazol, tetrahidrofurano.

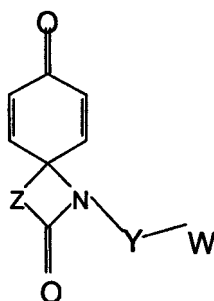
“Grupo protector de hidroxilo” se refiere a un grupo que bloquea la función OH para reacciones posteriores. Los grupos protectores de hidroxilo son bien conocidos en la técnica, grupos protectores representativos son los silil éteres tales como trimetilsilil éter, trietilsilil éter, terc-butildimetilsilil éter, ter-butildifenilsilil éter, tri-isopropilsilil éter, dietilsopropilsilil éter, texildimetilsilil éter, trifenilsilil éter, di-terc-butilmethylsilil éter; alquil éteres tales como metil éter, terc-butil éter, bencil éter, p-metoxibencil éter, 3,4-dimetoxibencil éter, tritil éter; alfil éter; alcoximetil éter tal como metoximetil éter, 2-metoxietoximetil éter, benciloximetil éter, p-metoxibenciloximetil éter, 2-(trimetilsilil)etoximetil éter; tetrahidropiranyl éter y éteres relacionados; metiltiomethyl éter; Ésteres tales como éster acetato, éster benzoato; éster pivalato; éster metoxiacetato; éster cloroacetato; éster levulinato; Carbonatos tales como carbonato de bencilo, carbonato de p-nitrobencilo, carbonato de terc-butilo, carbonato de 2,2,2-tricloroetilo, carbonato de 2-(trimetilsilil)etilo, carbonato de alilo. Ejemplos adicionales de grupos protectores de hidroxilo pueden hallarse en libros de referencia tales como “Protective Groups in Organic Synthesis” de Greene y Wuts, John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1999.

Las referencias en el presente documento a grupos sustituidos en los compuestos de la presente invención se refieren al resto especificado que puede sustituirse en una o más posiciones disponibles por uno o más grupos adecuados, por ejemplo, halógeno tal como flúor, cloro, bromo y yodo; ciano; hidroxilo; nitro; azido; alcanofilo tal como un grupo alcanofilo C1-6 tal como acilo y similares; carboxamido; grupos alquilo incluyendo aquellos grupos que tienen de 1 a aproximadamente 12 átomos de carbono o desde 1 hasta aproximadamente 6 átomos de carbono y, más preferiblemen-

te, 1-3 átomos de carbono; grupos alqueno y alquino incluyendo grupos que tienen uno o más enlaces insaturados y desde 2 hasta aproximadamente 12 átomos de carbono o desde 2 hasta aproximadamente 6 átomos de carbono; grupos alcoxilo que tienen uno o más enlaces a oxígeno y desde 1 hasta aproximadamente 12 átomos de carbono o desde 1 hasta aproximadamente 6 átomos de carbono; ariloxilo tal como fenoxilo; grupos alquiltio incluyendo aquellos restos que tienen uno o más enlaces tioéter y desde 1 hasta aproximadamente 12 átomos de carbono o desde 1 hasta aproximadamente 6 átomos de carbono; grupos alquilsulfinilo incluyendo aquellos restos que tienen uno o más enlaces sulfinilo y desde 1 hasta aproximadamente 12 átomos de carbono o desde 1 hasta aproximadamente 6 átomos de carbono; grupos alquilsulfonilo incluyendo aquellos restos que tienen uno o más enlaces sulfonilo y desde 1 hasta aproximadamente 12 átomos de carbono o desde 1 hasta aproximadamente 6 átomos de carbono; grupos aminoalquilo tales como grupos que tienen uno o más átomos de N y desde 1 hasta aproximadamente 12 átomos de carbono o desde 1 hasta aproximadamente 6 átomos de carbono; arilo carbocíclico que tiene 6 o más átomos de carbono, particularmente fenilo o naftilo y aralquilo tal como bencilo. A menos que se indique lo contrario, un grupo opcionalmente sustituido puede tener un sustituyente en cada posición sustituible del grupo, y cada sustitución es independiente de la otra.

En la solicitud de patente en tramitación junto con la presente, documento ES200401123 que se incorpora como referencia al presente documento en su totalidad, se describen nuevos compuestos que tienen una fórmula IV y procedimientos para su obtención:

fórmula IV



en la que Z es $-(CRaRb)_n-$ en la que n es un número seleccionado de 1, 2, 3 y Ra y Rb se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, alcoxilo sustituido o no sustituido, ariloxilo sustituido o no sustituido, amino sustituido o no sustituido, o halógeno;

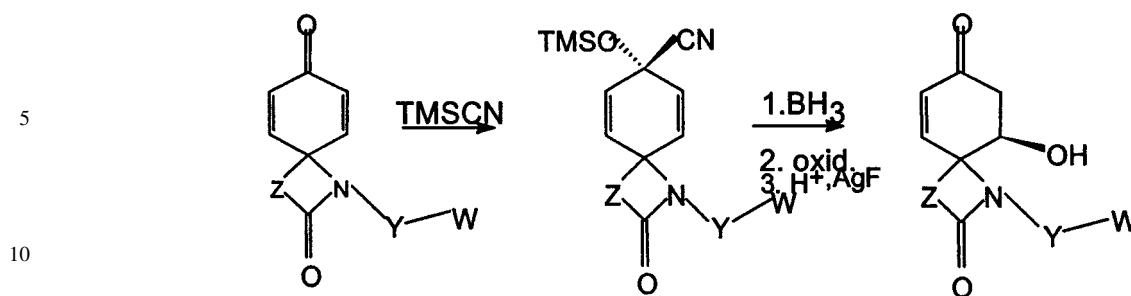
Y se selecciona de $-O-$, $-S-$, $-N(RaRb)-$ o $-C(O)-$, en la que Ra y Rb son tal como se definieron anteriormente y no forman un anillo cíclico;

y W es un grupo con suficiente densidad electrónica para estabilizar el compuesto mediante interacciones π (pi) con el resto de benzodienona, preferiblemente un grupo que tiene enlaces insaturados o grupos aromáticos, más preferiblemente se selecciona de arilalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilalquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido.

Estos compuestos son notablemente estables debido a las interacciones π entre el grupo W y el resto de benzodienona. Adicionalmente, estos compuestos adoptan una conformación preferente en la que el grupo W bloquea una de las caras de la benzodienona (más adelante en el presente documento "cara β ") y se "fija" allí mediante las interacciones π , dirigiéndose las reacciones adicionales sobre la cara libre del resto de benzodienona (más adelante en el presente documento "cara α ").

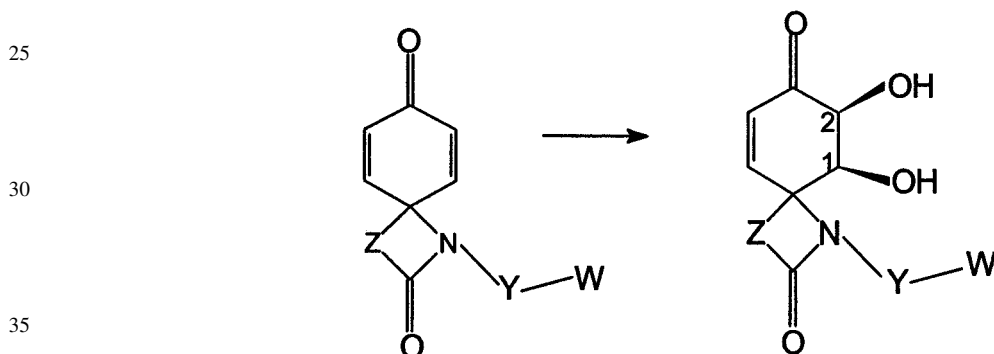
Aprovechando esto, se ha encontrado ahora que partiendo de estos compuestos es posible hidroxilar, funcionalizar y proteger regioselectivamente las diferentes posiciones del grupo de benzodienona, para dar una amplia gama de compuestos estables que tienen la funcionalidad y protección deseadas en cada una de las 5 posiciones disponibles. Estos compuestos sumamente funcionalizados son útiles como bloques constitutivos de una amplia variedad de compuestos bioactivos.

Si sólo se desea un grupo hidroxilo, puede introducirse regioselectivamente, por ejemplo, mediante la formación de la cianhidrina en el grupo carbonilo, la hidrobioración o hidrosililación de uno de los dobles enlaces (a través de la cara α), la oxidación después y el tratamiento final por ejemplo con ácido o AgF:



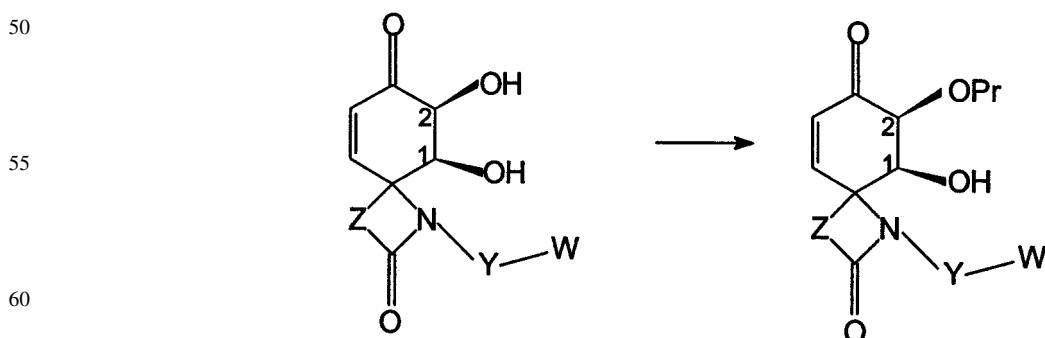
15 Son posibles otros procedimientos alternativos. Significativamente, la hidroxilación sólo tiene lugar a través de una cara de la dienona. El grupo hidroxilo puede entonces protegerse con cualquier grupo protector de hidroxilo deseado tal como los enumerados anteriormente.

20 En otra realización de la invención, se preve la dihidroxilación diastereoselectiva de uno de los dobles enlaces del resto de benzodienona. Esto es un resultado sorprendente, a la vista de la escasa reactividad esperada de la estructura de fórmula IV, debido a los dobles enlaces sumamente desactivados. Adicionalmente, al contrario de lo que se espera, la dihidroxilación tiene lugar regioselectivamente, sólo a través de la cara α :

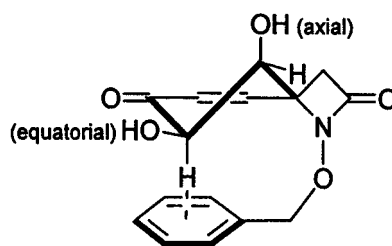


40 Esta oxidación se produce rápidamente en condiciones suaves, tales como el uso de OsO₄ en un disolvente polar, por ejemplo una mezcla de agua y una cetona, en presencia de una amina tal como *N*-óxido de *N*-metilmorfolina. Sistemas de oxidación alternativos serán fácilmente evidentes para el experto en la técnica y pueden encontrarse en las referencias habituales para la síntesis orgánica tales como Noyori, R. "Asymmetric catalysis in organic synthesis", John Wiley and Sons, Inc. (1994) u Ojima, I. "Catalytic asymmetric synthesis VCH, (1993).

45 En otro aspecto de la invención, se ha encontrado que el compuesto dihidroxilado puede protegerse selectivamente. De hecho, cuando se lleva a cabo una protección tal como con Cl-TBDMS (cloruro de *tert*-butildimetilsililo) se ha encontrado que el hidroxilo en la posición 2 reaccionó hasta estar completamente protegido y sólo entonces se protege el OH en la posición 1.

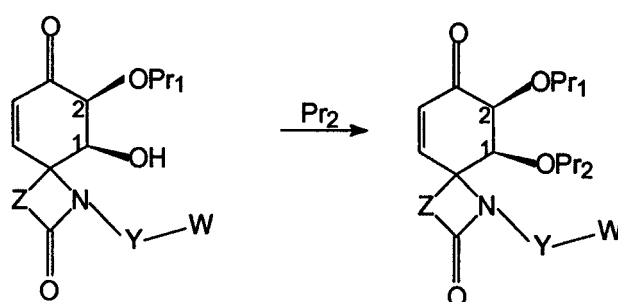


65 Sin ceñirse a ninguna teoría, se cree que esto es debido a la existencia de interacciones π C-H entre el H en la posición 2 y el grupo W. Esto significa que el -OH en la posición 2 está en una conformación ecuatorial, más reactiva, mientras que el -OH en la posición 1 está en una conformación axial, menos reactiva. Esto permite la reacción selectiva de una posición con respecto a la otra.



Por tanto, la selección facial (α frente a β) cuando se lleva a cabo la hidroxilación, y la diferente reactividad de las posiciones 1 y 2 debido a las conformaciones particulares generadas por la presencia del grupo W y sus interacciones con el resto de la molécula, permite un fino control de la funcionalización de la molécula.

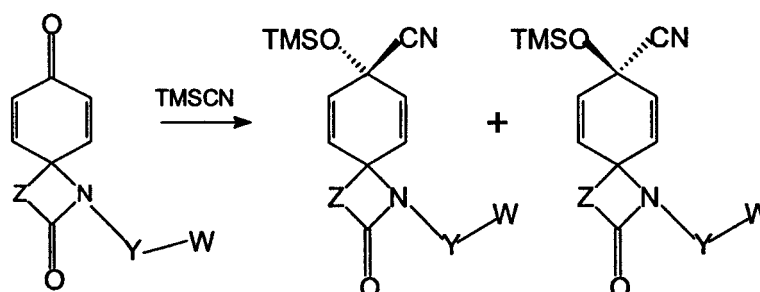
Los dos grupos hidroxilo puede protegerse con el mismo grupo protector tal como se explicó anteriormente, o con grupos protectores diferentes, protegiendo en primer lugar la posición 2 y después la posición 1:



Para introducir los grupos protectores de hidroxilo pueden utilizarse procedimientos habituales, tales como los descritos en "Protective Groups in Organic Synthesis" de Green y Wuts, John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1999 o Kocienski, P.J. "Protecting Groups", 3ª Ed. Thieme Chemistry, 2003.

En otra realización, el grupo carbonilo también puede funcionalizarse selectivamente, por ejemplo, mediante adición nucleófila. De manera importante, el grupo lactama no reacciona por tener una amida de tipo Weinreb. Por tanto, pueden añadirse fácilmente, entre otros, cianuros, compuestos de organolitio, reactivos de Grignard, cetonas, etc. para introducir la funcionalidad deseada en esta posición. Si se utiliza un hidruro, entonces se genera un hidroxilo en la posición 3. Se conocen en la técnica procedimientos adecuados de este tipo de reacciones y pueden encontrarse, por ejemplo, en Fischer, A. *et al J. Org. Chem.*, 1987, 52, 4464-4468 "Formation of 4-nitrocyclohexa-2,5-dienols by addition of organolithium reagents to 4-alkyl-4-nitrocyclohexa-2,5-dione"; Wipf *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1997, 36, n° 7, 764-767; Fischer, A. *et al.*, *Tetrahedron lett.*, 1980, 21, 701-704; Carreno, M. *et al.*, *J. Org. Chem.*, 1997, 62, 26, 9128-9137.

Las adiciones pueden realizarse independientemente de la funcionalización de las demás posiciones. Si no están presentes otros grupos hidroxilo:



Esta reacción se produce sin estereoselectividad. Los compuestos pueden separarse en cualquier caso mediante procedimientos de resolución conocidos en la técnica, tales como la cromatografía.

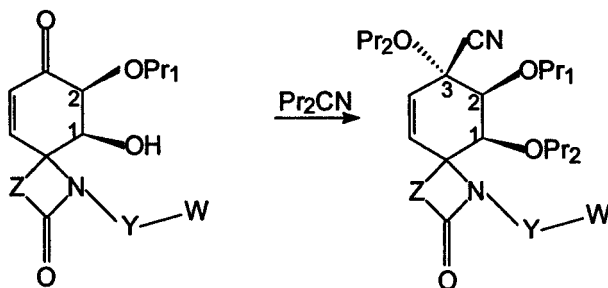
Como una alternativa a la funcionalización, si se desea, puede protegerse el grupo carbonilo utilizando grupos protectores de carbonilo conocidos.

Se ha encontrado que cuando el compuesto de fórmula IV se hidroxila en primer lugar y después se lleva a cabo la adición al carbonilo, se logra una estereoselectividad completa. Aunque no está completamente claro, parece que esta importante estereoselectividad se debe a los efectos estereoelectrónicos entre las posiciones 2 y 3, y a la conformación mencionada anteriormente de la posición 2. Por ejemplo:

5

10

15



20

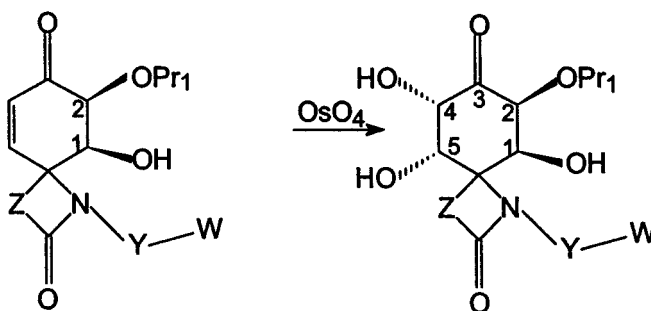
En este caso, la adición y la protección del segundo grupo hidroxilo se llevan a cabo al mismo tiempo. Alternativamente, puede tener lugar sólo la adición.

25

En otro aspecto de la invención, el segundo doble enlace (posiciones 4 y 5) también puede hidroxilarse estereoselectivamente. Esto ocurre más rápidamente cuando esta presente el grupo carbonilo en la posición 3, se piensa que debido a que permite la generación *in situ* de un alcohol alílico, lo que podría indicar que desempeña un papel en el proceso de oxidación. Por tanto, en condiciones suaves:

30

35



40

En este caso, los grupos hidroxilo aparecen en la cara β , se cree que por motivos estereoelectrónicos. Si se desea una estereoquímica diferente, deben seleccionarse las condiciones de oxidación o epimerización apropiadas. Por ejemplo, en condiciones ácidas o básicas selectivas, se epimeriza la posición 4. Alternativamente, pueden utilizarse las inversiones de hidroxilo a través de una reacción de tipo Mitsunobu, tal como el uso de DEAD (dietilazodicarboxilato), Ph_3P y un ácido tal como ácido benzoico o *p*-nitrobenzoico. Frecuentemente, la inversión a través de la reacción de Mitsunobu necesita la protección de los demás grupos hidroxilo. En Mitsunobu, *O.*, *Synthesis*, 1, 1981; o Hughes, D.L., *Org. Reactions*, 1992, 42, 335 pueden encontrarse detalles adicionales de la inversión a través de la reacción de Mitsunobu.

45

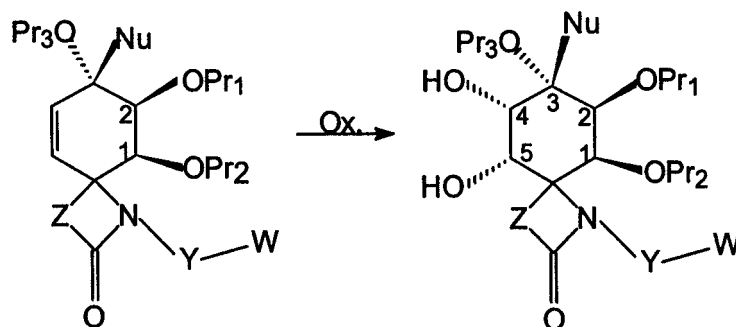
50

Si ya se ha funcionalizado el grupo carbonilo, entonces se necesitan condiciones de oxidación más fuertes para la oxidación, tales como el uso de RuCl_3 o sistemas similares:

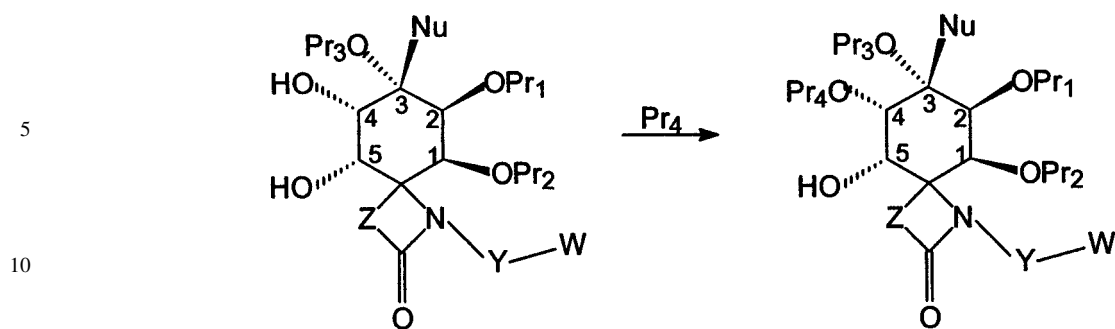
55

60

65



Puede conseguirse la protección regioselectiva completa y ortogonal completa a partir de aquí mediante la introducción de un grupo protector adicional:



15 La presencia de grupos hidroxilo próximos permite la protección simultánea de dos de ellos a través del uso de grupos protectores de dioles, si se desea. Entre los grupos protectores de dioles que pueden utilizarse tenemos O,O-acetales tales como isopropilidenacetales (acetonuros); ciclohexiliden y ciclopentilidenacetales; arilmetilacetales; metilacetales; difenilmetilacetales; 1,2-diacetales tales como derivados de diespirocetal (“dispoke”), ciclohexano-1,2-diacetales, butano-2,3-diacetales; derivados de silileno; derivados de 1,1,3,3-tetraisopropildisiloxanilideno o N,O-acetales. Ejemplos adicionales de grupos protectores de dioles pueden encontrarse en libros de referencia tales como

20 “Protective Groups in Organic Synthesis” de Greene y Wuts, John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1999.

25 Tal como puede entenderse a partir de lo anterior y que será evidente para una persona experta en la técnica, debido a las características de reactividad y conformación particulares de los compuestos descritos, se consigue un gran número de posibilidades. Es importante señalar que los compuestos obtenidos de fórmula I presentarán una funcionalidad cuidadosamente construida y controlada en las diferentes posiciones 1-5 y la estereoquímica deseada. La introducción de diferentes grupos protectores abre el camino para reacciones adicionales muy selectivas eligiendo las estrategias de protección-desprotección apropiadas.

30 El procedimiento para obtener cualquiera de estos compuestos puede diseñarse fácilmente partiendo de un compuesto de la fórmula IV anterior y aplicando después un conjunto básico de reacciones seleccionadas de:

35 a) *Hidroxilación o dihidroxilación*: tal como se explicó anteriormente, utilizando sistemas suaves (tales como OsO₄/ N-óxido de amina) o fuertes (tales como RuCl₃) dependiendo de la posición que se va a hidroxilar. También se conciben sistemas alternativos.

b) *Ataque nucleófilo en el grupo carbonilo*: por ejemplo, con un carbanión en un C sp, sp² o sp³, el carbanión puede prepararse o generarse *in situ*; o con un hidruro.

40 c) *Inversión de hidroxilo*: tal como se explicó anteriormente, por ejemplo a través de epimerización o inversión, por ejemplo en condiciones de Mitsunobu.

45 d) *Protección de hidroxilo o carbonilo*: tal como se explicó anteriormente, utilizando los mismos grupos protectores o distintos sobre cada posición. En algunos casos puede ser ventajoso proteger dos posiciones con el mismo grupo protector.

Aunque cada uno de estos procedimientos por separado es bien conocido y la persona experta en la técnica de la síntesis orgánica puede seleccionar los reactivos apropiados, por ejemplo de los dados en las referencias anteriores, su aplicación a estas estructuras da resultados inesperados en cuanto a reactividad y selectividad.

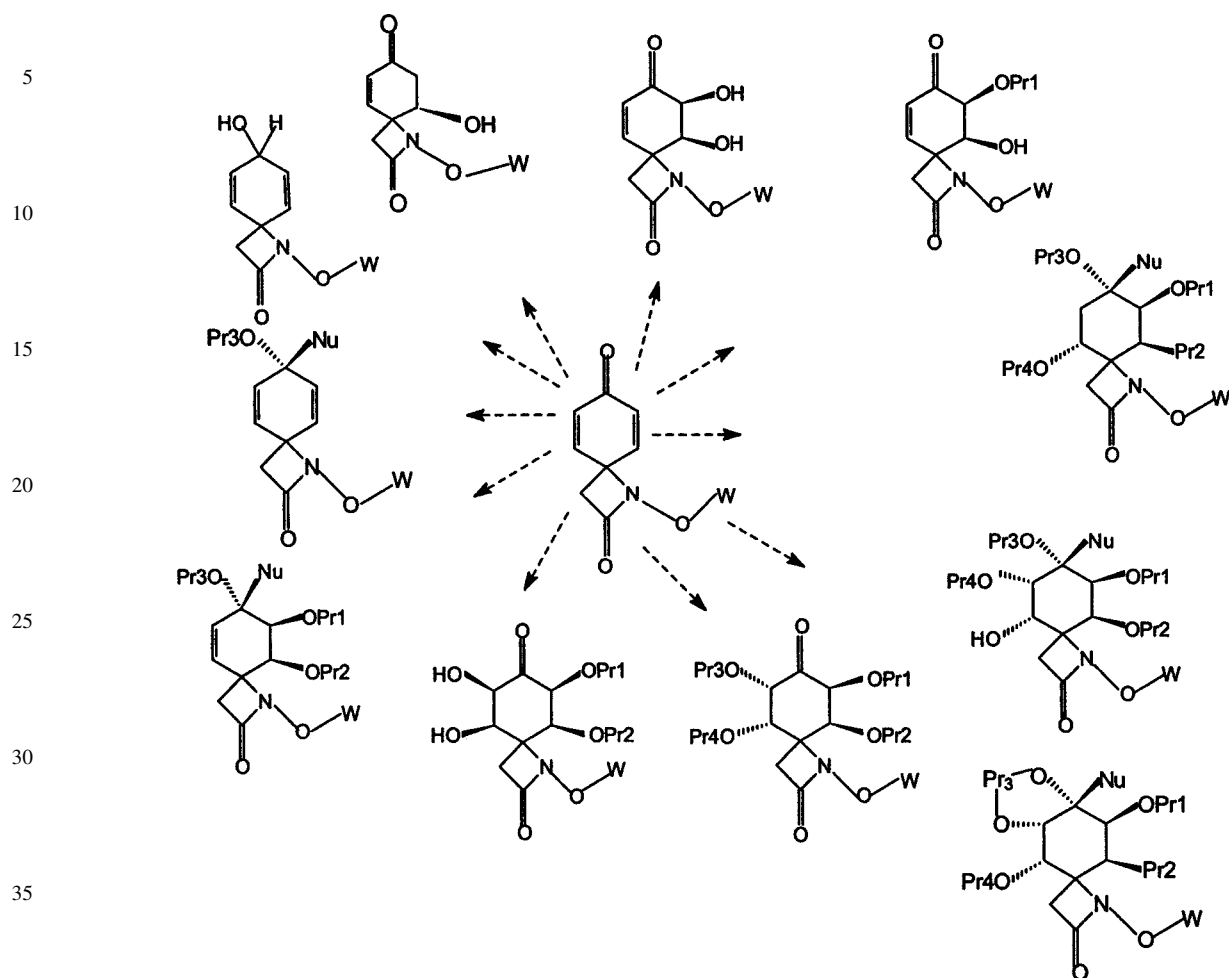
50 El siguiente esquema I ilustra algunas de las posibilidades de compuestos que se pueden obtener, cuando Z es -CH₂- e Y es O :

55

60

65

Esquema I



40 Pueden separarse mezclas de diastereoisómeros mediante técnicas convencionales. Todos los compuestos se obtendrán como mezclas racémicas. Sin embargo, si se desea enantio pureza, esto puede conseguirse introduciendo un centro quiral en el grupo W tal como se explicó anteriormente, o utilizando reactivos o catalizadores quirales. Por tanto, los compuestos de la presente invención representados por la fórmula (I) descrita anteriormente pueden incluir enantiómeros puros dependiendo de la presencia de centros estereogénicos o diastereoisómeros. Los isómeros, enantiómeros o diastereoisómeros individuales y mezclas de los mismos caen dentro del alcance de la presente invención.

45 A menos que se establezca lo contrario, los compuestos de la invención también incluyen compuestos que difieren sólo en la presencia de uno o más átomos isotópicamente enriquecidos. Por ejemplo, los compuestos que tienen las presentes estructuras, a excepción de la sustitución de un hidrógeno por un deuterio o por tritio, o la sustitución de un carbono por un carbono enriquecido en ^{13}C o ^{14}C o un nitrógeno enriquecido en ^{15}N , están dentro del alcance de esta invención.

50 Las sales de los compuestos de la invención se sintetizan a partir del compuesto original que contiene un resto básico o ácido mediante métodos químicos convencionales. Generalmente, tales sales se preparan, por ejemplo, haciendo reaccionar las formas de base o ácido libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de una base o ácido apropiados en agua o en un disolvente orgánico o en una mezcla de los dos. Generalmente, se prefieren medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. Ejemplos de sales de adición de ácidos incluyen sales de adición de ácido mineral tales como, por ejemplo, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, sulfato, nitrato, fosfato y sales de adición de ácido orgánico tales como, por ejemplo, acetato, maleato, fumarato, citrato, oxalato, succinato, 55 tartrato, malato, mandelato, metanosulfonato y p-toluenosulfonato.

60 Los compuestos de la invención pueden estar en forma cristalina como compuestos libres o como solvatos (por ejemplo, hidratos) y se pretende que ambas formas estén dentro del alcance de la presente invención. Los métodos de solvatación se conocen generalmente en la técnica.

65 La invención se describirá adicionalmente por medio de ejemplos que tienen una finalidad ilustrativa de la invención.

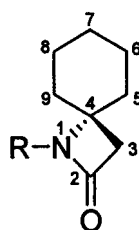
Ejemplos

Métodos generales y materiales

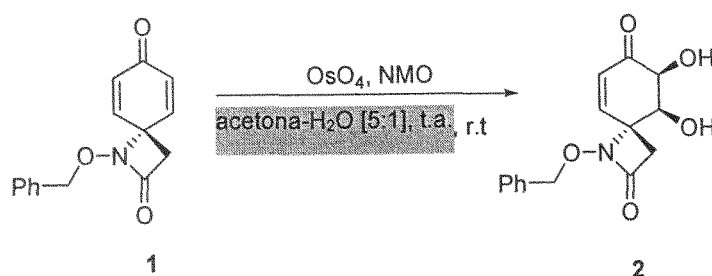
5 Todas las reacciones descritas más adelante se llevaron a cabo bajo atmósfera de argón, a menos que se especifique lo contrario. Los disolventes utilizados se destilaron y se secaron bajo atmósfera de argón antes de su uso. Todos las materias primas se adquirieron comercialmente (Aldrich, Fluka y Merck) y se utilizaron sin purificación adicional. Se realizó cromatografía ultrarrápida en columnas cargadas con gel de sílice de 230-400 de malla de Merck. Se llevó a cabo CCF (cromatografía en capa fina) sobre gel de sílice de Merck (Kieselgel 60F-254).

10 Los puntos de fusión (pf) se determinaron en un dispositivo microscópico calefactor de Reichert y no se han corregido. Se midieron los espectros de ^1H y ^{13}C RMN con un espectrómetro Varian Gemini-200 y Varian Inova-300 con $(\text{CH}_3)_4\text{Si}$ como referencia interna y CDCl_3 como disolvente, a menos que se especifique lo contrario. Los datos espectrales de ^1H y ^{13}C RMN se notifican en partes por millón (δ) en relación con el signo residual del disolvente (CDCl_3 , 7,26 ppm y 77,0 ppm para ^1H y ^{13}C RMN, respectivamente). Las denominaciones de ^1H y ^{13}C RMN son: s (singlete); s a (singlete ancho); d (doblete); t (triplete); q (cuartete); m (multiplete). Los espectros infrarrojos (IR) se registraron con un espectrómetro FT-IR (de infrarrojo con transformada de Fourier) de Perkin-Elmer. Los espectros UV se registraron con un espectrómetro Perkin-Elmer 402. Los espectros de masas de baja resolución (LRMS) se obtuvieron con un espectrómetro Hewlett Packard 5973 MSD con un sistema de entrada directa (EI) a 70 eV. Los datos microanalíticos (A.E.) se obtuvieron con instrumentos Perkin-Elmer 240C y Heraeus CHN-O en el Departamento de Análisis Instrumental del Instituto de Química Orgánica General (C.S.I.C.).

Los compuestos siguientes se nombran como derivados de 1-azaspiro[3.5]nonan-2-ona y se numeran de la siguiente forma:



Ejemplo 1

Preparación de *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*)-1-benciloxi-5,6-dihidroxi-1-azaspiro[3.5]nona-8-en-2,7-diona (2)

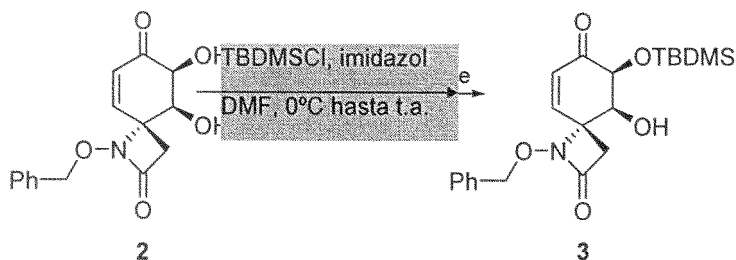
50 A una disolución de *meso*-1-benciloxi-1-azaspiro[3.5]nona-5,8-dieno-2,7-diona (1) (804 mg, 3,150 mmoles) en acetona (12 ml) se añadió consecutivamente a temperatura ambiente H_2O (2,4 ml), *N*-óxido de *N*-metilmorfolina (NMO) (812 mg, 6,930 mmoles) y tetróxido de osmio (2,37 ml, disolución al 2,5% en peso en 2-metil-2-propanol, 0,189 mmoles). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente hasta que la reacción fue completa (1 h, monitorización mediante CCF, AcOEt), y luego se enfrió bruscamente con disolución acuosa de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ al 10% (3 ml). Tras 20 minutos, la mezcla se extrajo con AcOEt (5 x 6 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron se concentraron a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-AcOEt, 3:2) para dar *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*)-1-benciloxi-5,6-dihidroxi-1-azaspiro[3.5]nona-8-en-2,7-diona (2) como un sólido blanco (419 mg, 46%).

65 $R_f = 0,47$ (CCF, AcOEt); rendimiento, 46%; sólido blanco; ^1H -RMN (200 MHz, CD_3OD): δ 7,56 (5H, s, Ph), 6,69 (1H, *parte A del sistema AB*, $J_{9,8} = 10,1$ Hz, H-9), 6,65 (1H, *parte B del sistema AB*, $J_{8,9} = 10,1$ Hz, H-8), 5,19 (1H, *parte A del sistema AB*, $J = 11,2$ Hz, OCH_2 Ph), 5,14 (1H, *parte B del sistema AB*, $J = 11,2$ Hz, OCH_2 Ph), 4,56 (1H, d, $J = 2,9$ Hz, H-6), 4,31 (1H, m, H-5), 3,32 (1H, *parte A del sistema AB*, $J = 14,4$ Hz, H-3), 2,93 (1H, *parte B del sistema AB*, $J = 14,4$ Hz, H-3); ^{13}C -RMN (75 MHz, CD_3OD): δ 199,0, 167,0, 146,8, 136,7, 131,2, 131,1, 130,1, 80,9, 76,1, 74,2, 67,3, 43,4; IR (KBr): ν 3429, 1772, 1692, 1631, 1450, 1382, 1053, 698 cm^{-1} ; LRMS(API-ES $^+$): m/z 312 (M+Na) $^+$, 290(M+H) $^+$.

ES 2 245 594 A1

Ejemplo 2

Preparación de *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*)-1-benciloxi-6-*tert*-butildimetilsililoxi-5-hidroxi-1-azaspiro[3.5]nona-8-en-2,7-diona (3)

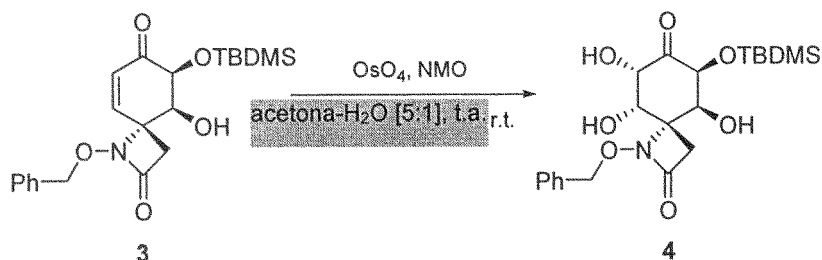


A una disolución de *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*)-1-benciloxi-5,6-dihidroxi-1-azaspiro[3.5]nona-8-en-2,7-diona (2) (123 mg, 0,425 mmoles) e imidazol (35 mg, 0,510 mmoles) en DMF (0,6 ml) se añadió a 0°C una disolución de cloruro de *tert*-butildimetilsililo (77 mg, 0,510 mmoles) en DMF (1,2 ml). Tras 12 h a temperatura ambiente, la reacción se enfrió bruscamente con H₂O (3 ml) y se extrajo la mezcla con AcOEt (3 x 5 ml). Los extractos combinados se lavaron con disolución acuosa saturada de CuSO₄ (2 x 10 ml) y salmuera (2 x 10 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron se concentraron a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-AcOEt, 5:2) para dar *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*)-1-benciloxi-6-*tert*-butildimetilsililoxi-5-hidroxi-1-azaspiro[3.5]nona-8-en-2,7-diona (3) como un sólido blanco (133 mg, 78%).

$R_f = 0,56$ (CCF, hexano-AcOEt, 1:1); rendimiento, 78%; sólido blanco; ¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃): δ 7,40-7,29 (5H, m, Ph), 6,24 (1H, *parte A del sistema AB*, $J_{9,8} = 10,1$ Hz, H-9), 5,78 (1H, *parte B del sistema AB*, $J_{8,9} = 10,1$ Hz, H-8), 5,00 (1H, *parte A del sistema AB*, $J = 11,4$ Hz, OCH₂, Ph), 4,87 (1H, *parte B del sistema AB*, $J = 11,4$ Hz, OCH₂, Ph), 4,36 (1H, d, $J = 2,7$ Hz, H-6), 4,01 (1H, m, H-5), 3,25 (1H, *parte A del sistema AB*, $J = 14,6$ Hz, CH₂), 2,63 (1H, *parte B del sistema AB*, $J = 14,6$ Hz, CH₂), 2,56 (1H, d, $J = 3,8$ Hz, OH), 0,85 (9H, s, C(CH₃)₃), 0,09 (3H, s, SiCH₃), 0,08 (3H, s, SiCH₃); ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 195,4, 165,5, 145,2, 134,9, 129,6, 129,5, 129,3, 128,8, 79,3, 75,5, 71,7, 64,7, 41,9, 25,6, 18,1, -4,9, -5,3; IR (KBr): ν 3453, 2949, 2929, 2855, 1767, 1682, 1256, 1119, 1088, 980, 843, 782 cm⁻¹; LRMS(API-ES⁺): m/z 829(2M+Na)⁺, 426(M+Na)⁺, 404(M+H)⁺.

Ejemplo 3

Preparación de *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*,8*S*,9*S*)-1-benciloxi-6-*tert*-butildimetilsililoxi-5,8,9-trihidroxi-1-azaspiro[3.5]nona-2,7-diona (4)

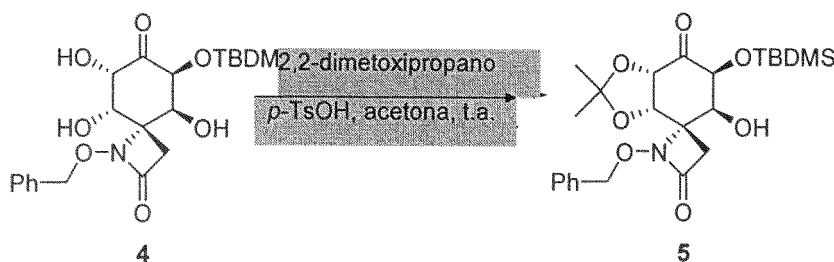


A una disolución agitada de *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*)-1-benciloxi-6-*tert*-butildimetilsililoxi-5-hidroxi-1-azaspiro[3.5]nona-8-en-2,7-diona (3) (50 mg, 0,124 mmoles) en acetona (0,45 ml) se añadió consecutivamente a temperatura ambiente H₂O (0,09 ml), *N*-óxido de *N*-metilmorfolina (58 mg, 0,496 mmoles) y tetróxido de osmio (93 μl, disolución al 2,5% en peso en 2-metil-2-propanol, 7,4·10⁻³ mmoles). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente hasta que la reacción fue completa (18 h, monitorización mediante CCF, hexano-AcOEt, 1:1), y luego se enfrió bruscamente con disolución acuosa de Na₂S₂O₃ al 10% (20 gotas). Tras 20 minutos, la mezcla se filtró a través de gel de sílice con MeOH y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-AcOEt, 2:1) para dar *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*,8*S*,9*S*)-1-benciloxi-6-*tert*-butildimetilsililoxi-5,8,9-trihidroxi-1-azaspiro[3.5]nona-2,7-diona (4) como un sólido blanco (26 mg, 48%).

$R_f = 0,46$ (CCF, hexano-AcOEt, 1:1); rendimiento, 48%; sólido blanco; ¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃): δ 7,49-7,30 (5H, m, Ph), 5,11 (1H, *parte A del sistema AB*, $J = 10,6$ Hz, OCH₂, Ph), 5,05 (1H, *parte B del sistema AB*, $J = 10,6$ Hz, OCH₂, Ph), 4,68 (1H, dd, $J = 4,3, 3,7$ Hz, H-8), 4,44-4,32 (2H, m, H-5 y H-6), 4,22 (1H, dd, $J = 1,8, 1,5$ Hz, H-9), 3,48 (1H, d, $J = 4,3$ Hz, HO-C(8)), 3,36 (1H, *parte A del sistema AB*, $J = 14,3$ Hz, CH₂), 2,73 (1H, d, $J = 1,8$ Hz, HO-C(9)), 2,45 (1H, *parte B del sistema AB*, $J = 14,3$ Hz, CH₂), 2,28 (1H, s a, HO-C(5)), 0,85 (9H, s, C(CH₃)₃), 0,13 (3H, s, SiCH₃), 0,04 (3H, s, SiCH₃); ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 204,8, 166,1, 135,1, 129,4, 129,0, 128,5, 78,9, 76,4, 75,5, 72,2, 67,4, 65,7, 37,5, 25,6, 18,0, -5,0, -5,3; IR (KBr): ν 3435, 2949, 2927, 2855, 1761, 1740, 1631, 1261, 1110, 1078, 837 cm⁻¹; LRMS(API-ES⁺): m/z 897(2M+Na)⁺, 460(M+Na)⁺, 438(M+H)⁺.

Ejemplo 4

Preparación de *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*,8*S*,9*S*)-1-benciloxi-6-*tert*-butildimetilsililoxi-5-hidroxi-8,9-dimetilmetilendioxi-1-azaspiro[3.5]nona-2,7-diona (5)

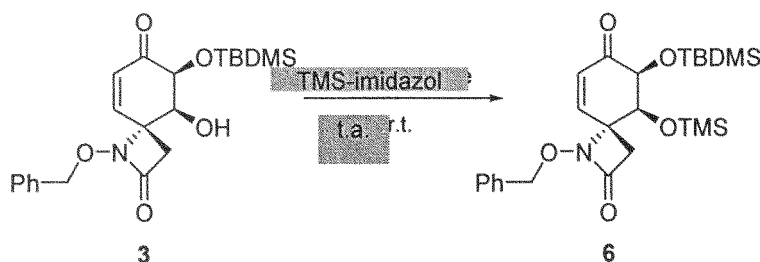


A una disolución agitada de *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*,8*S*,9*S*)-1-benciloxi-6-*tert*-butildimetilsililoxi-5,8,9-trihidroxi-1-azaspiro[3.5]nona-2,7-diona (4) (50 mg, 0,115 mmoles) y 2,2-dimethoxypropano (71 μ l, 0,575 mmoles) en acetona seca (0,5 ml) se añadió a temperatura ambiente una cantidad catalítica de *p*-TsOH (1% en mmoles). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h, luego se enfrió bruscamente con disolución acuosa saturada de Na₂CO₃ (1 ml) y se extrajo con AcOEt (3 x 2 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron se concentraron a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-AcOEt, 3:1) para dar *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*,8*S*,9*S*)-1-benciloxi-6-*tert*-butildimetilsililoxi-5-hidroxi-8,9-dimetilmetilendioxi-1-azaspiro[3.5]nona-2,7-diona (5) como un sólido blanco (27 mg, 49%) y material de partida sin reaccionar (5) (13 mg, 24%).

$R_f = 0,77$ (CCF, hexano-AcOEt, 1:1); rendimiento, 49%; sólido blanco; ¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃): δ 7,40-7,34 (5H, m, Ph), 5,05 (1H, *parte A del sistema AB*, $J = 10,2$ Hz, OCH₂ Ph), 5,02 (1H, *parte B del sistema AB*, $J = 10,2$ Hz, OCH₂ Ph), 4,84 (1H, d, $J = 5,4$ Hz, H-8), 4,45 (1H, d, $J = 5,4$ Hz, H-9), 4,39 (1H, d, $J = 2,7$ Hz, H-6), 4,35 (1H, dd, $J = 5,9, 2,7$ Hz, H-5), 3,45 (1H, *parte A del sistema AB*, $J = 14,2$ Hz, CH₂), 2,56 (1H, d, $J = 5,9$ Hz, OH), 2,48 (1H, *parte B del sistema AB*, $J = 14,2$ Hz, CH₂), 0,86 (9H, s, C(CH₃)₃), 0,11 (3H, s, SiCH₃), 0,06 (3H, s, SiCH₃); ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 203,6, 165,8, 135,0, 129,3, 128,9, 128,5, 111,3, 79,8, 79,0, 78,9, 77,7, 66,1, 65,4, 39,4, 26,9, 25,9, 25,5, 18,0, -5,1, -5,3; IR (KBr): ν 3434, 2930, 2855, 1764, 1739, 1628, 1453, 1384, 1255, 1225, 1111, 1086, 898, 832, 784 cm⁻¹; LRMS(API-ES⁺): m/z 977(2M+Na)⁺, 500(M+Na)⁺, 478(M+H)⁺.

Ejemplo 5

Preparación de *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*)-1-benciloxi-6-*tert*-butildimetilsililoxi-5-trimetilsililoxi-1-azaspiro[3.5]nona-8-en-2,7-diona (6)



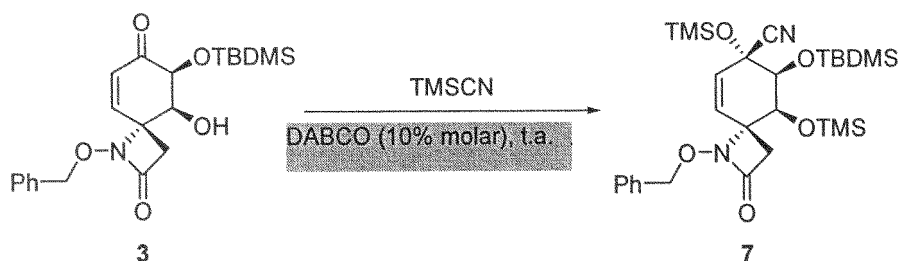
Una disolución de *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*)-1-benciloxi-6-*tert*-butildimetilsililoxi-5-hidroxi-1-azaspiro[3.5]nona-8-en-2,7-diona (3) (130 mg, 0,322 mmoles) en 1-trimetilsililimidazol (0,5 ml, 3,220 mmoles) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La reacción se enfrió bruscamente con tampón de Na₂PO₄ 0,1 M (2 ml) y se extrajo la mezcla con AcOEt (3 x 4 ml). Los extractos combinados se lavaron con disolución acuosa saturada de CuSO₄ (1 x 8 ml) y salmuera (2 x 8 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-AcOEt, 5:1) para dar *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*)-1-benciloxi-6-*tert*-butildimetilsililoxi-5-trimetilsililoxi-1-azaspiro[3.5]nona-8-en-2,7-diona (6) como un sólido blanco (100 mg, 65%).

$R_f = 0,50$ (CCF, hexano-AcOEt, 3:1); rendimiento, 65%; sólido blanco; ¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃): δ 7,42-7,28 (5H, m, Ph), 6,09 (1H, *parte A del sistema AB*, $J_{0,8} = 10,3$ Hz, H-9), 5,68 (1H, *parte B del sistema AB*, $J_{8,9} = 10,3$ Hz, H-8), 4,98 (1H, *parte A del sistema AB*, $J = 11,6$ Hz, OCH₂Ph), 4,84 (1H, *parte B del sistema AB*, $J = 11,6$ Hz, OCH₂Ph), 4,13 (2H, d, $J = 2,4$ Hz, H-5 y H-6), 3,40 (1H, m, CH₂), 2,47 (1H, d, $J = 14,2$ Hz, CH₂), 0,79 (9H, s, C(CH₃)₃), 0,16 (9H, s, Si(CH₃)₃), 0,08 (3H, s, SiCH₃), 0,00 (3H, s, SiCH₃); LRMS(API-ES⁺): m/z 973(2M+Na)⁺, 498(M+Na)⁺, 476(M+H)⁺; LRMS(EI): m/z 475(M⁺,3), 460(2), 418(21), 384(5), 368(4), 354(6), 340(4), 324(3), 309(13), 269(43), 179(24), 147(34), 91(100), 73(57).

ES 2 245 594 A1

Ejemplo 6

Preparación de *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*,7*S*)-1-benciloxi-6-*terc*-butildimetilsililoxi-7-ciano-5,7-bis(trimetilsililoxi)-1-azaspiro[3.5]nona-8-en-2-ona (7)

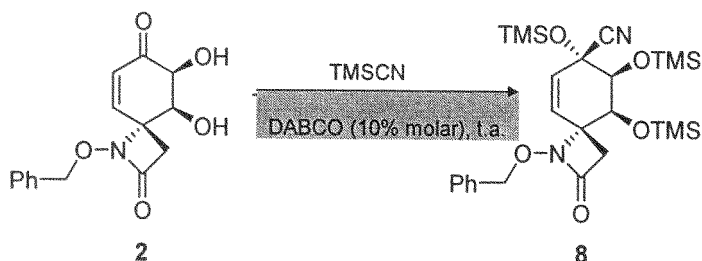


A una mezcla de *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*)-1-benciloxi-6-*terc*-butildimetilsililoxi-1-azaspiro[3.5]nona-8-en-2,7-diona (3) (200 mg, 0,496 mmoles) y cianuro de trimetilsililo (607 μ l, 4,460 inmoles) a temperatura ambiente (enfriado con baño de agua) se añadió lentamente DABCO (1,4-diazobicyclo[2.2.2]octano) (6 mg, 0,050 inmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 h y después se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-AcOEt, 5:1) para dar *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*,7*S*)-1-benciloxi-6-*terc*-butildimetilsililoxi-7-ciano-5,7-bis(trimetilsililoxi)-1-azaspiro[3.5]nona-8-en-2-ona (7) como un sólido naranja (254 mg, 89%).

R_f = 0,61 (CCF, hexano-AcOEt, 3:1); rendimiento, 89%; sólido naranja; $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7,37 (5H, s, Ph), 5,72 (1H, d, J = 10,0 Hz, H-9), 5,21 (1H, dd, J = 10,0, 1,9 Hz, H-8), 4,96 (1H, parte A del sistema AB, J = 11,6 Hz, OCH_2Ph), 4,82 (1H, parte B del sistema AB, J = 11,6 Hz, OCH_2Ph), 4,49 (1H, d, J = 1,5 Hz, H-6), 4,10 (1H, t, J = 1,9, 1,5 Hz, H-5), 3,32 (1H, parte A del sistema AB, J = 13,8 Hz, H-3), 2,26 (1H, parte A del sistema AB, J = 13,8 Hz, H-3), 0,80 (9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0,28 (9H, s, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 0,20 (9H, s, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 0,09 (3H, s, SiCH_3), 0,04 (3H, s, SiCH_3); $^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 165,7, 135,6, 132,6, 129,3, 128,8, 128,7, 126,9, 119,7, 78,8, 78,6, 69,8, 67,0, 65,6, 40,6, 25,8, 18,2, 1,4, 0,2, -4,1, -4,6, -7,0; IR (NaCl, CCl_4): ν 2957, 2891, 2855, 1785, 1255, 1101, 878, 843, 753 cm^{-1} ; LRMS(API-ES $^+$): m/z 1171(2M+Na) $^+$, 598(M+Na) $^+$, 575(M+H) $^+$.

Ejemplo 7

Preparación de *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*,7*S*)-1-benciloxi-7-ciano-5,6,7-tris(trimetilsililoxi)-1-azaspiro[3.5]nona-8-en-2-ona (8)

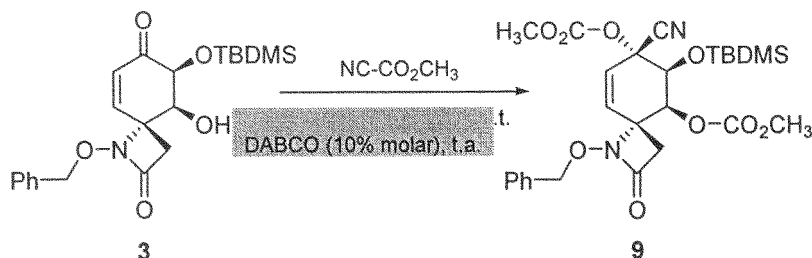


A una mezcla de *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*)-1-benciloxi-5,6-dihidroxi-1-azaspiro[3.5]nona-8-en-2,7-diona (2) (44 mg, 0,152 mmoles) y cianuro de trimetilsililo (186 μ l, 1,368 mmoles) a temperatura ambiente (enfriado con baño de agua) se añadió lentamente DABCO (2 mg, 0,015 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 h y después se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-AcOEt, 5:1) para dar *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*,7*S*)-1-benciloxi-7-ciano-5,6,7-tris(trimetilsililoxi)-1-azaspiro[3.5]nona-8-en-2-ona (8) como un sólido amarillo (51 mg, 62%).

R_f = 0,50 (CCF, hexano-AcOEt, 3:1); rendimiento, 62%; sólido amarillo; $^1\text{H-RMN}$ (200 MHz, CDCl_3): δ 7,37 (5H, s a, Ph), 5,33-5,20 (2H, m, H-8 y H-9), 4,96 (1H, parte A del sistema AB, J = 11,6 Hz, OCH_2Ph), 4,81 (1H, parte B del sistema AB, J = 11,6 Hz, OCH_2Ph), 4,41 (1H, d, J = 1,5 Hz, H-5 o H-6), 4,08 (1H, t, J = 1,5 Hz, H-6 o H-5), 3,27 (1H, parte A del sistema AB, J = 14,1 Hz, CH_2), 2,27 (1H, parte B del sistema AB, J = 14,1 Hz, CH_2), 0,27 (9H, s, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 0,20 (9H, s, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 0,08 (9H, s, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$); $^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 165,9, 135,6, 132,8, 129,2, 128,8, 128,7, 126,7, 119,6, 78,8, 78,4, 69,4, 66,8, 65,5, 40,3, 1,3, 0,4, 0,2; IR (NaCl, CCl_4): 3391, 2958, 2898, 2222, 1785, 1455, 1400, 1253, 1168, 1104, 1030, 880, 843, 752 cm^{-1} ; LRMS(API-ES $^+$): m/z 1087(2M+Na) $^+$, 555(M+Na) $^+$, 533(M+H) $^+$.

Ejemplo 8

Preparación de *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*,7*S*)-1-benciloxi-7-ciano-6-*terc*-butildimetilsililoxi-5,7-bis(metoxicarboniloxi)-1-azaspiro[3.5]nona-8-en-2-ona (9)

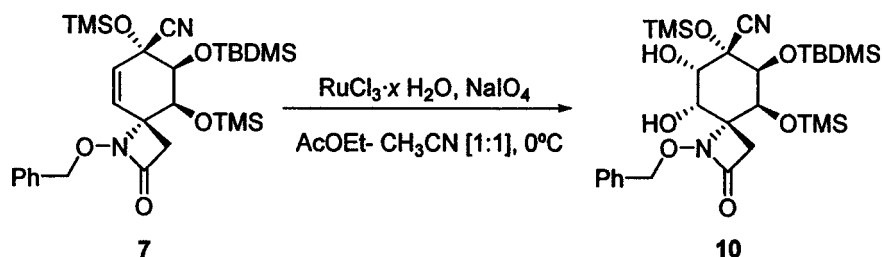


A una mezcla de *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*)-1-benciloxi-6-*terc*-butildimetilsililoxi-5-hidroxi-1-azaspiro[3.5]nona-8-en-2,7-diona (3) (95 mg, 0,235 mmoles) y cianoformiato de metilo (169 μ l, 2,115 mmoles) se añadió a temperatura ambiente DABCO (3 mg, 0,023 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 h y después se concentró a presión reducida. El residuo se trituró con Et₂O, se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*,7*S*)-1-benciloxi-7-ciano-6-*terc*-butildimetilsililoxi-5,7-bis(metoxicarboniloxi)-1-azaspiro[3.5]nona-8-en-2-ona (9) como un aceite marrón (110 mg, 86%), que se utilizó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

R_f = 0,65 (CCF, hexano-AcOEt, 1:1); rendimiento, 86%; aceite marrón; ¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃): δ 7,39 (5H, s a, Ph), 5,73 (1H, dd, J = 10,3, 2,0 Hz, H-8 o H-9), 5,46 (1H, d, J = 10,3 Hz, H-9 o H-8), 5,40 (1H, d, J = 1,8 Hz, H-5 o H-6), 4,95 (1H, parte A del sistema AB, J = 11,5 Hz, OCH₂Ph), 4,87 (1H, parte B del sistema AB, J = 11,5 Hz, OCH₂Ph), 4,77 (1H, dd, J = 2,0, 1,8 Hz, H-6 o H-5), 3,85 (3H, s, OCH₃), 3,84 (3H, s, OCH₃), 3,29 (1H, parte A del sistema AB, J = 14,4 Hz, CH₂), 2,44 (1H, parte B del sistema AB, J = 14,4 Hz, CH₂), 0,79 (9H, s, C(CH₃)₃), 0,07 (3H, s, SiCH₃), 0,04 (3H, s, SiCH₃); ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 165,5, 154,2, 152,9, 135,2, 133,9, 129,4, 129,3, 129,0, 128,9, 123,2, 115,1, 79,1, 72,5, 72,3, 70,9, 63,1, 55,7, 55,5, 41,7, 25,5, 25,1, 17,9, -4,5, -5,5; IR (NaCl, CCl₄): 3355, 2958, 2927, 2855, 2233, 1786, 1763, 1442, 1274, 1255, 1155, 1050, 834, 783 cm⁻¹; LRMS(API-ES⁺): m/z 1115 (2M+Na)⁺, 569(M+Na)⁺, (M+H)⁺; LRMS(EI): m/z 546(M⁺, 2), 489(5), 455(1), 413(3), 337(18), 323(4), 295(17), 216(10), 190(17), 133(16), 91(100).

Ejemplo 9

Preparación de *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*,7*S*,8*S*,9*S*)-1-benciloxi-6-*ter*-butildimetilsililoxi-7-ciano-8,9-dihidroxi-5,7-bis(trimetilsililoxi)-1-azaspiro[3.5]nona-2-ona (10)



A una disolución de *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*,7*S*)-1-benciloxi-6-*terc*-butildimetilsililoxi-7-ciano-5,7-bis(trimetilsililoxi)-1-azaspiro[3.5]nona-8-en-2-ona (7) (100 mg, 0,174 mmoles) en AcOEt (1 ml) y CH₃CN (1 ml) se añadió a 0°C con agitación vigorosa una disolución de cloruro de rutenio (III) hidratado (9 mg, 0,043 mmoles) y peryodato sódico (71 mg, 0,331 mmoles) en H₂O (0,35 ml). Tras 5 minutos de reacción la mezcla se enfrió bruscamente con disolución acuosa saturada de hidrogenosulfito sódico (2 ml) y se extrajo con AcOEt (3 x 2 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-AcOEt, 5:1) para dar *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*,7*S*,8*S*,9*S*)-1-benciloxi-6-*terc*-butildimetilsililoxi-7-ciano-8,9-dihidroxi-5,7-bis(trimetilsililoxi)-1-azaspiro[3.5]nona-2-ona (10) como un sólido blanco (73 mg, 69%).

R_f = 0,33 (CCF, hexano-AcOEt, 3:1); rendimiento, 69%; sólido blanco; ¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃): δ 7,47-7,33 (5H, m, Ph), 5,21 (1H, parte A del sistema AB, J = 10,1 Hz, OCH₂Ph), 5,02 (1H, parte B del sistema AB, J = 10,1 Hz, OCH₂Ph), 4,74 (1H, d, J = 2,1 Hz, H-8 o H-7), 4,10 (1H, d, J = 2,1 Hz, H-7 o H-8), 3,92 (1H, m, H-6 o H-5), 3,83 (1H, m, H-5 o H-6), 3,27 (1H, parte A del sistema AB, J = 14,0 Hz, H-3), 3,27 (1H, s, OH), 2,15 (1H, parte B del sistema AB, J = 14,0 Hz, H-3), 2,01 (1H, s, OH), 0,86 (9H, s, C(CH₃)₃), 0,30 (9H, s, Si(CH₃)₃), 0,14 (3H, s, SiCH₃), 0,13 (9H, s, Si(CH₃)₃), 0,11 (3H, s, SiCH₃); ¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃): δ 166,0, 134,9, 128,9, 128,5, 119,3, 97,1, 78,9, 78,7, 74,8, 73,9, 70,9, 68,8, 65,2, 38,6, 26,1, 18,3, 1,8, 0,4, -3,8, -5,0; IR (KBr): ν 3434, 3028, 2957, 2927, 2898,

ES 2 245 594 A1

2855, 2152, 1762, 1630, 1253, 1169, 1107, 846, 740 cm^{-1} ; LRMS(API-ES⁺): m/z 1240(2M+Na)⁺, 631(M+Na)⁺, 609 (M+H)⁺.

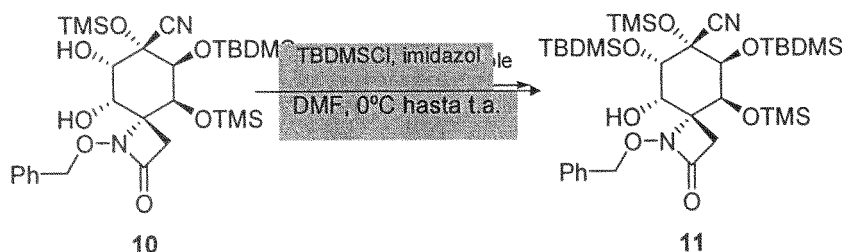
Ejemplo 10

5

Preparación de *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*,7*S*,8*S*,9*S*)-1-benciloxi-6,8-bis(*tert*-butildimetilsililoxi)-7-ciano-9-hidroxi-5,7-bis(trimetilsililoxi)-1-azaspiro[3.5]nona-2,7-diona (11)

10

15



20

A una disolución de *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*,7*S*,8*S*,9*S*)-1-benciloxi-6-*tert*-butildimetilsililoxi-7-ciano-8,9-dihidroxi-5,7-bis(trimetilsililoxi)-1-azaspiro[3.5]nona-2,7-diona (10) (63 mg, 0,103 mmoles) e imidazol (8 mg, 0,124 mmoles) en DMF (0,25 ml) se añadió a 0°C una disolución de cloruro de *tert*-butildimetilsililo (19 mg, 0,124 mmoles) en DMF (0,5 ml). Tras 16 h a temperatura ambiente, la reacción se enfrió bruscamente con H₂O (2 ml) y se extrajo la mezcla con AcOEt (3 x 4 ml). Los extractos combinados se lavaron con disolución acuosa saturada de CuSO₄ (2 x 8 ml) y salmuera (2 x 8 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-AcOEt, 5:1) para dar *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*,7*S*,8*S*,9*S*)-1-benciloxi-6,8-bis(*tert*-butildimetilsililoxi)-7-ciano-9-hidroxi-5,7-bis(trimetilsililoxi)-1-azaspiro[3.5]nona-2,7-diona (11) como un sólido blanco (37 mg, 46%).

25

30

R_f = 0,60 (CCF, hexano-AcOEt, 3:1); rendimiento, 46%; sólido blanco; ¹H-RMN (200 MHz, CO(CD₃)₂): δ 7,54-7,42 (2H, m, Ph), 7,41-7,29 (3H, m, Ph), 5,26 (1H, parte A del sistema AB, J = 10,2 Hz, OCH₂ Ph), 5,06 (1H, parte B del sistema AB, J = 10,2 Hz, OCH₂ Ph), 4,82 (1H, d, J = 2,4 Hz, H-5), 4,70 (1H, d, J = 2,4 Hz, OH), 4,27 (1H, d, J = 2,4 Hz, H-6), 4,16 (1H, m, H-9), 3,99 (1H, s a, H-8), 3,23 (1H, parte A del sistema AB, J = 13,7 Hz, CH₂), 2,89 (1H, parte B del sistema AB, J = 13,7 Hz, CH₂), 0,91 (18H, s, C(CH₃)₃), 0,19 (6H, s, Si(CH₃)₃), 0,18 (6H, s, Si(CH₃)₃), 0,11 (18H, s, Si(CH₃)₃).

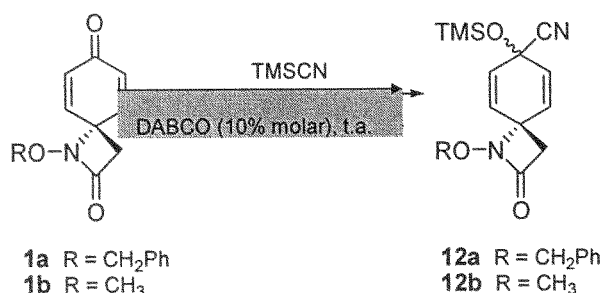
35

Ejemplo 11

Procedimiento general para la preparación de la sililcianohidrina 12a y 12b a partir de las espiro- β -lactamas 1a y 1b, respectivamente

40

45



50

A una mezcla de espiro- β -lactamas 1a-b (0,588 mmoles) y cianuro de trimetilsililo (1,763 mmoles) a temperatura ambiente (enfriado con baño de agua) se añadió lentamente DABCO (10% molar). La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que se observó la desaparición del material de partida mediante CCF (hexano-AcOEt, 1:1) (el tiempo requerido fue de 6 h para la 1a y 24 h para la 1b), y después se concentró a presión reducida. La sililcianohidrina 12a-b aislada mediante el procedimiento podría utilizarse sin purificación adicional (la purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar mezclas de sililcianohidrina 12a-b y material de partida 1a-b).

55

60

rac-(4*R*,7*S*) y (4*R*,7*R*)-1-benciloxi-7-ciano-1-azaspiro[3.5]nona-5,8-diera-2-ona (12a)

R_f = 0,64 (CCF, hexano-AcOEt, 1:1); rendimiento, 88%; sólido marrón; ¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃): δ 7,37 (5H, m Ph), 7,35 (5H, m, Ph), 6,09 (2H, parte AA' del sistema AA'BB', J_{5,6} = 10,1 Hz, CH=CHCO), 6,06 (2H, parte AA' del sistema AA'BB', J_{5,6} = 10,1 Hz, CH=CHCO), 5,87 (2H, parte BB' del sistema AA'BB', J_{6,5} = 10,1 Hz, CH=CHCO), 5,79 (2H, parte BB' del sistema AA'BB', J_{6,5} = 10,1 Hz, CH=CHCO), 4,89 (2H, s, OCH₂ Ph), 4,87 (2H, s, OCH₂ Ph), 2,75 (2H, s, CH₂), 2,73 (2H, s, CH₂), 0,26 (9H, s, Si(CH₃)₃), 0,19 (9H, s, Si(CH₃)₃).

65

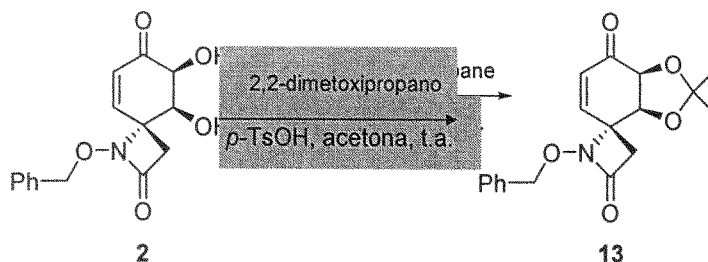
ES 2 245 594 A1

rac-(4*R*,7*S*) y 4*R*,7*R*)-1-metoxi-7-ciano-1-azaspiro[3.5]nona-5,8-dien-2-ona (12b)

$R_f = 0,61$ (CCF, hexano-AcOEt, 1:2); rendimiento, 64%; sólido marrón; $^1\text{H-RMN}$ (200 MHz, CDCl_3): δ 6,26 (2H, parte AA' del sistema AA'BB', $J_{5,6} = 10,1$ Hz, $\text{CH}=\text{CHCO}$), 6,21 (2H, parte AA' del sistema AA'BB', $J_{5,6} = 10,1$ Hz, $\text{CH}=\text{CHCO}$), 6,09 (2H, parte BB' del sistema AA'BB', $J_{6,5} = 10,1$ Hz, $\text{CH}=\text{CHCO}$), 6,08 (2H, parte BB' del sistema AA'BB', $J_{6,5} = 10,1$ Hz, $\text{CH}=\text{CHCO}$), 3,76 (6H, s, OCH_3), 2,81 (2H, s, CH_2), 2,80 (2H, s, CH_2), 0,24 (9H, s, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 0,23 (9H, s, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$).

Ejemplo 12

Preparación de *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*)-1-benciloxi-5,6-dimetilmetilendioxi-1-azaspiro[3.5]nona-8-en-2,7-diona (13)



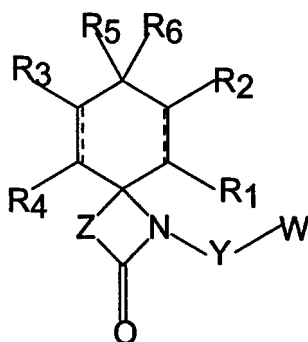
A una disolución agitada de *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*)-1-benciloxi-5,6-dihidroxi-1-azaspiro[3.5]nona-8-en-2,7-diona (2) (109 mg, 0,377 mmoles) y 2,2-dimetoxipropano (0,24 ml, 1,885 mmoles) en acetona seca (0,75 ml) se añadió a temperatura ambiente una cantidad catalítica de *p*-TsOH (1% en mmoles). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h, luego se enfrió bruscamente con disolución acuosa saturada de Na_2CO_3 (1 ml) y se extrajo con AcOEt (3 x 2 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-AcOEt, 5:2) para dar *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*)-1-benciloxi-5,6-dimetilmetilendioxi-1-azaspiro[3.5]nona-8-en-2,7-diona (13) como un sólido (52 mg, 42%).

$R_f = 0,50$ (CCF, hexano-AcOEt, 1:1); rendimiento, 42%; sólido; $^1\text{H-RMN}$ (200 MHz, CDCl_3): 8 7,50-7,22 (5H, m, Ph), 6,28 (1H, parte A del sistema AB, $J_{9,8} = 9,9$ Hz, H-9), 5,91 (1H, parte B del sistema AB, $J_{8,9} = 9,9$ Hz, H-8), 4,95 (1H, parte A del sistema AB, $J = 11,4$ Hz, OCH_2Ph), 4,85 (1H, parte B del sistema AB, $J = 11,4$ Hz, OCH_2Ph), 4,27 (1H, parte A del sistema AB, $J = 5,1$ Hz, H-5 o H-6), 4,11 (1H, parte B del sistema AB, $J = 5,1$ Hz, H-6 o H-5), 6,37 (1H, parte A del sistema AB, $J = 15,0$ Hz, CH_2), 2,79 (1H, parte B del sistema AB, $J = 15,0$ Hz, CH_2), 1,34 (3H, s, CH_3), 1,27 (3H, s, CH_3).

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula I

fórmula I



en el que R_1, R_2, R_3, R_4 se seleccionan independientemente de H, OH o OPr;

R_5 y R_6 juntos son =O o R_5 se selecciona de H, OH, OPr y R_6 se selecciona de hidrógeno, ciano, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido o arilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, con la condición de que al menos uno de R_1, R_2, R_3, R_4 o R_5 es OH o OPr;

Pr es un grupo protector de hidroxilo que puede ser igual o diferente en cada uno de R_1, R_2, R_3, R_4 o R_5 ;

la línea de puntos representa un enlace sencillo o doble, con la condición de que cuando tanto R_1 como R_2 , o R_3 y R_4 , son H entonces existe un doble enlace entre los dos C a los que se unen los H;

Z es $-(CRaRb)_n-$ en la que n es un número seleccionado de 1, 2, 3 y Ra y Rb se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, alcoxilo sustituido o no sustituido, ariloxilo sustituido o no sustituido, amino sustituido o no sustituido o halógeno;

Y se selecciona de -O-, -S-, -N(RaRb)- o -C(O)-, en la que Ra y Rb son tal como se definieron anteriormente y no forman un anillo cíclico;

W es un grupo seleccionado de arilalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilalquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido;

o una sal, complejo o solvato del mismo.

2. Compuesto según la reivindicación 1, **caracterizado** porque Z es $-(CHRa)_n-$, Ra y n son tal como se define en la reivindicación 1.

3. Compuesto según la reivindicación 1 ó 2, **caracterizado** porque n es 1.

4. Compuesto según las reivindicaciones 1-3, **caracterizado** porque Z es $-\text{CH}_2-$.

5. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-4, **caracterizado** porque Y es -O-.

6. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, **caracterizado** porque W es $-\text{CRaRb-Q}$, en la que Ra y Rb son tal como se definieron anteriormente y Q es arilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido.

7. Compuesto según la reivindicación 6, **caracterizado** porque Ra y Rb son H.

8. Compuesto según la reivindicación 6 ó 7, **caracterizado** porque Q es arilo, preferiblemente fenilo.

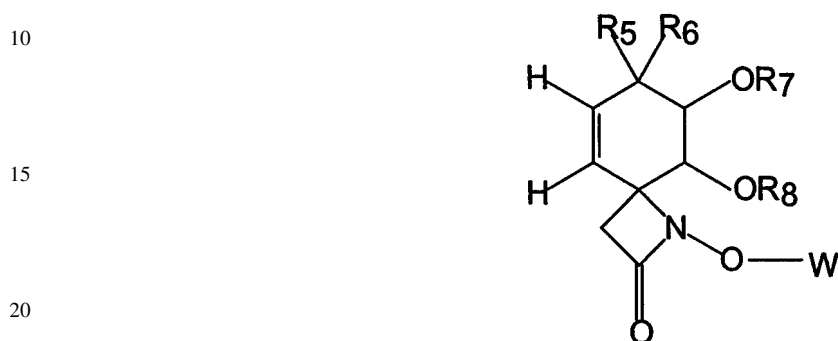
9. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-8, **caracterizado** porque el grupo protector de hidroxilo Pr se selecciona independientemente de silil éteres, alquil éteres, alil éteres; alcoximetil éteres, ariloximetil éteres, éster acetato, éster benzoato; éster pivalato, éster metoxiacetato, éster cloroacetato, éster levulinato, carbonato de metilo, carbonato de bencilo, carbonato de p-nitrobencilo, carbonato de terc-butilo, carbonato de 2,2,2-tricloroetilo, carbonato

ES 2 245 594 A1

de 2-(trimetilsilil)etilo, carbonato de alilo, isopropilidenacetales (acetonuros); ciclohexiliden y ciclopentilidenacetales; arilmetilenacetales; metilenacetales; difenilmetilenacetales; 1,2-diacetales; derivados de silileno; derivados de 1,1,3,3-tetraisopropildisiloxanilideno o N,O-acetales.

5 10. Compuesto según la reivindicación 1, que tiene la fórmula II

fórmula II

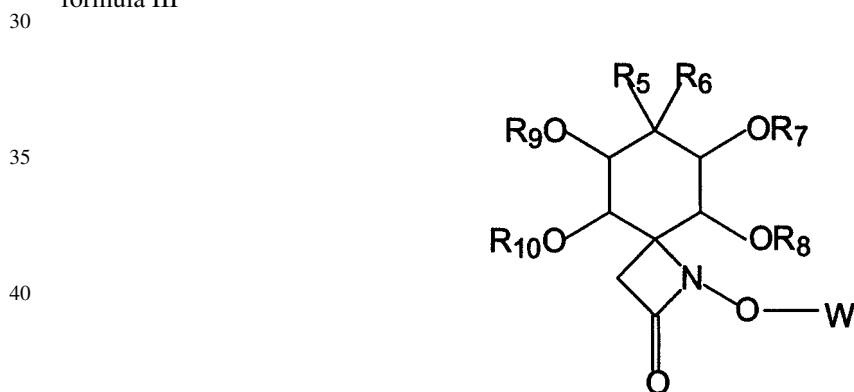


en la que R₇ y R₈ se seleccionan independientemente de H o Pr;

25 W, R₅ y R₆ son tal como se definen en la reivindicación 1.

11. Compuesto según la reivindicación 1, que tiene la fórmula III

fórmula III

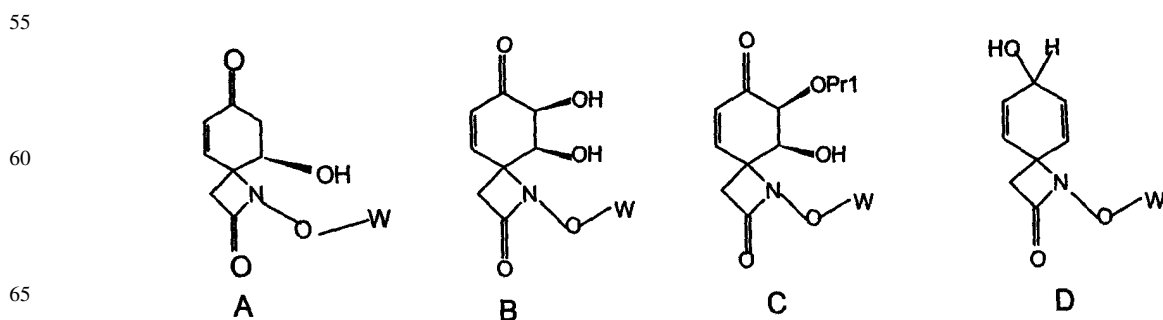


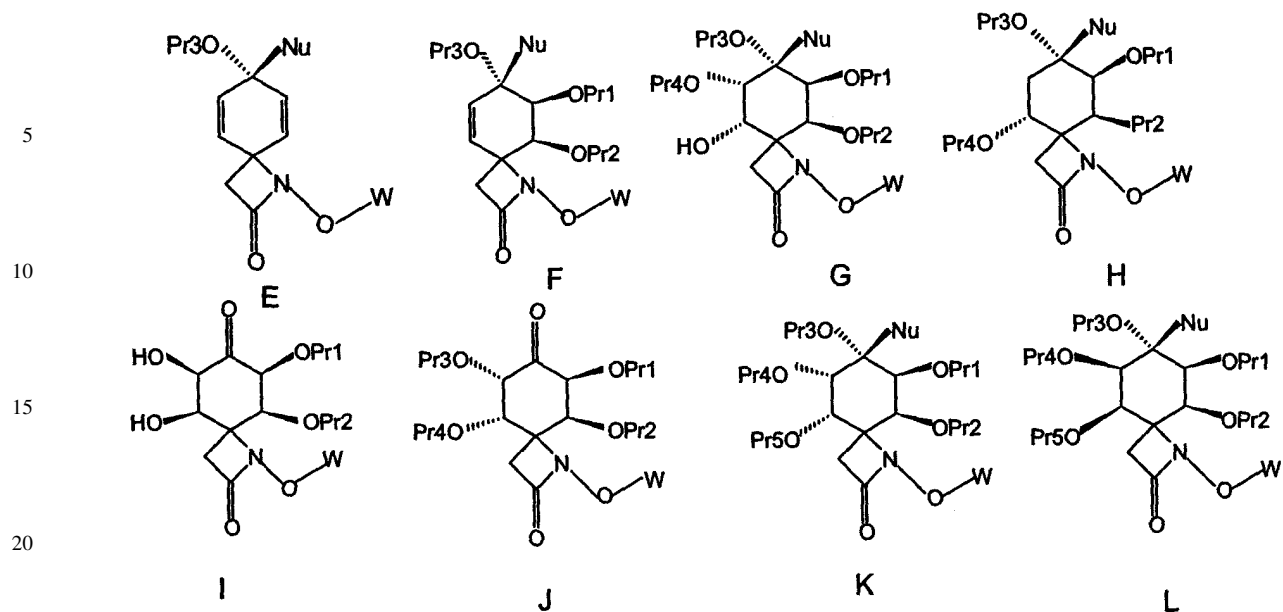
en la que R₇, R₈, R₉ y R₁₀ se seleccionan independientemente cada uno de H o Pr;

W y R₅, R₆ son tal como se definen en la reivindicación 1.

50 12. Compuesto según las reivindicaciones 10 u 11, en el que hay al menos 2 grupos protectores Pr diferentes en R₅, R₇, R₈, R₉ y R₁₀.

13. Compuesto según la reivindicación 1, que corresponde a cualquiera de las siguientes fórmulas A a L:





en las que W es tal como se define en la reivindicación 1; Pr₁ a Pr₅ son grupos protectores de hidroxilo que pueden ser independientemente iguales o diferentes en cada hidroxilo y opcionalmente pueden protegerse con un mismo grupo protector dos grupos hidroxilo, y Nu es un grupo nucleófilo;

sus diástereoisómeros, enantiómeros y mezclas de los mismos.

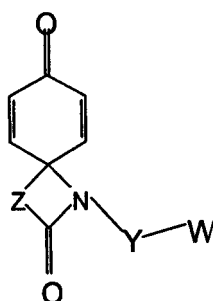
14. Compuesto según la reivindicación 13 en el que Nu se selecciona del grupo formado por hidrógeno, ciano, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, alquino sustituido o no sustituido o arilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido.

15. Procedimiento para la preparación de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-14 que comprende en cualquier orden una o más de una etapa seleccionada del grupo que consiste en:

- a) hidroxilación o dihidroxilación
- b) protección de hidroxilo o carbonilo
- c) ataque nucleófilo en el grupo carbonilo
- d) inversión de hidroxilo

aplicado a un compuesto de fórmula IV:

fórmula IV



en la que Z, Y y W son tal como se definen en la reivindicación 1.



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

① ES 2 245 594

② Nº de solicitud: 200401285

③ Fecha de presentación de la solicitud: **27.05.2004**

④ Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤ Int. Cl.7: C07D 205/12, 201/00

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	WO 9627587 A1 (SCHERING CORP.) 12-09-1996, reivindicación 1.	1-15

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe

21.11.2005

Examinador

P. Fernández Fernández

Página

1/1